

VU Research Portal

Microbleeds in Dementia

Goos, J.D.C.

2013

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Goos, J. D. C. (2013). *Microbleeds in Dementia*. [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

‘In der Beschränkung zeigt sich erst der Meister...’

Johann Wolfgang von Goethe

Nederlandse Samenvatting

Microbloedingen bij dementie; *“Connecting the Dots”*

Achtergrond

De ziekte van Alzheimer (AD) is een zeer omvangrijk probleem en dit zal de komende jaren onverminderd toenemen. Een therapie is er momenteel immers niet, evenals een sluitende verklaring voor het ontstaan van de ziekte. De populairste hypothesen zijn de amyloid cascade hypothese, uitgaande van een pathologische neerslag van het amyloid eiwit in de hersenen, met het verdere ziekteproces tot gevolg. Een ander verklarend model is de vasculaire hypothese, waar de hersenvaten een belangrijke rol spelen in het ontstaan van de ziekte. Op het snijvlak van deze theorieën bevinden zich mogelijk de microbloedingen (MBs), die recent, door de introductie van nieuwe MRI technieken, als zwarte puntjes in de hersenen van dementiepatiënten zichtbaar geworden zijn.

Doel

Het vergaren van nieuwe inzichten betreffende de microbloedingen bij dementie, opgesplitst in 3 hoofdthema's: I klinische betekenis, II onderliggende vaataandoeningen en geassocieerde pathologie, III nieuwe beeldvormende technieken.

Opzet

Om deze inzichten te verkrijgen, worden in dit proefschrift de op MRI geobserveerde microbloedingen in verband gebracht met mate van dementie en cognitieve achteruitgang over de tijd. Het optreden van nieuwe microbloedingen wordt tevens in kaart gebracht, alsmede de risicofactoren voor het ontwikkelen van microbloedingen. In het tweede deel wordt gekeken naar microbloedingen en hun mogelijke onderliggende vaatpathologie, door middel van een combinatie van beeldvormend onderzoek (MRI en PET scans), klinisch chemische biomarkers in het hersenvocht en bloed en tot slot pathologisch hersenweefselonderzoek. Het laatste deel van het proefschrift onderzoekt de waarde van diverse nieuwe MRI technieken, wat betreft het aantonen van microvasculaire schade en de mogelijke betekenis.

Resultaten per hoofdstuk

Deel I klinisch een bijzondere vorm

In hoofdstuk 2.1 beschrijven we een aanmerkelijk verschil in globale cognitie, gemeten met de MMSE schaal, tussen AD patiënten zonder MBs en patiënten met multiële MBs, met een verder vergelijkbare leeftijds- en geslachtsverdeling. De bevindingen in dit “proof-of-principle” stuk ondersteunden de hypothese dat MBs geassocieerd zijn met een verminderd cognitief functioneren. Het is daarom denkbaar dat AD patiënten met MBs een agressiever ziektebeloop, met een snellere cognitieve achteruitgang en kortere overleving kennen dan patiënten zonder MBs. Na het bestuderen van een grote groep AD patiënten, bleek echter dat er geen relatie bestond tussen de MBs op tijdstip 0 en de mate van cognitieve achteruitgang (hoofdstuk 2.2). Het voorkomen van MBs in AD patiënten was herhaaldelijk onderzocht, maar het optreden van nieuwe MBs (incidentie) was nog niet onderzocht. Hiertoe bestudeerden we een cohort van 250 patiënten van onze geheugenpolikliniek met een gemiddelde follow-up van circa 2 jaar en we vonden dat 12% van alle mensen in deze periode 1 of meer MBs ontwikkelde, het percentage voor AD patiënten kwam hiermee overeen (hoofdstuk 2.3). De belangrijkste voorspeller voor nieuwe MBs op de tweede scan, was de aanwezigheid van MBs reeds bij aanvang, maar ook andere tekenen van schade

van de kleine hersenvaten op MRI en risicofactoren op hart- en vaatziekte hadden voorspellende waarde. APOE ε2, tevens een genetische risicofactor voor grote hersenbloedingen veroorzaakt door cerebrale amyloid angiopathie (CAA), was een andere factor die samenhang met incidentie van MBs.

Deel II onderliggende vaataandoeningen en geassocieerde pathologie

In de studie naar cognitie bij AD patiënten met multipale MBs in hoofdstuk 2.1, observeerden we reeds dat waarden in het hersenvocht, een afspiegeling van amyloid eiwit in de hersenen, een verhoogde amyloidneerslag in de hersenen suggereerden. Of deze toegenomen neerslag optreedt tussen de hersencellen in zogenoemde plaques, of in de vaatwand, bekend als cerebrale amyloid angiopathie (CAA), was echter niet duidelijk. Daarom onderzochten we de waarden van dit amyloid in twee vormen in zowel bloed als hersenvocht, terwijl we ook de integriteit van de bloed-hersenbarrière bepaalden middels een zogenaamde albumineratio. We vergeleken deze uitkomsten tussen AD patiënten met en zonder MBs, patiënten met vasculaire dementie (VaD) en personen zonder dementie en vrij van MBs. In dit hoofdstuk (3.1) vonden we opnieuw een relatie tussen MBs en waarden in het hersenvocht van patiënten met dementie. In AD patiënten vonden we echter geen relatie tussen MBs en de andere variant van het amyloid eiwit (Aβ40) in het hersenvocht, of beide varianten (Aβ42 en Aβ40) in het bloed, ook was de bloed-hersenbarrière niet meetbaar aangetast. In VaD patiënten echter, vonden we dat MBs samenhangen met verlaagde Aβ40 waarden in hersenvocht, maar tegelijkertijd een verhoging hiervan in het bloed lieten zien, met aanwijzingen voor een verminderde bloed-hersenbarrière functie, wat mogelijk lekkage van deze eiwitvormen naar het bloed suggereert. In ons Verapamil PET scanonderzoek (hoofdstuk 3.2), hebben we kunnen kijken naar een ander aspect van de bloed-hersenbarrière, namelijk de P-gp-functie. Dit eiwit heeft als functie, afbraakproducten uit de hersenen te transporteren. Hoewel eerdere studies een verminderde functie vonden bij patiënten met amyloid in hun hersenvaten, een belangrijke oorzaak van MBs, hadden onze AD patiënten met en zonder MBs echter vergelijkbare transportfuncties. In hoofdstuk 3.3 hadden we de mogelijkheid om van een patiënt met klinische een bijzondere vorm van dementie en op de MRI scan talloze MBs, na overlijden de hersenen pathologisch te onderzoeken. Deze casus

vormde het pathologische bewijs, dat amyloid in de kleine vaten en haarvaten, zonder andere grove met dementie geassocieerde pathologische afwijkingen, niet slechts kunnen bijdragen aan cognitieve klachten, zoals in deel I reeds gesuggereerd, maar zelfs tot volledige dementie kan leiden. Bovendien toonde de casus aan dat zelfs in afwezigheid van amyloidophopingen tussen de hersencellen (plaques), slechts het vaatgebonden amyloid de in deel II beschreven hersenvocht afwijkingen kan geven.

Deel III Nieuwe beeldvormende technieken voor microvasculaire schade

In hoofdstuk 4.1 beschreven we dat de nieuwe MRI techniek, susceptibiliteitsgewogen beeldvorming (SWI), meer MBs in beeld bracht dan de conventionele methode. De verbeterde detectie leidde echter niet tot substantiële verschillen in klinische of radiologische associaties, die doorgaans met MBs worden gevonden. Naast deze instellingsverbeteringen, bestaan er tegenwoordig MRI scanners met magneten van ultrahoge veldsterkte, die bijzonder gevoelig zijn voor het detecteren van MBs. In een groep jonge AD patiënten vonden we dat er niet significant veel meer MBs gevonden werden dan op een minder sterke magneet en dus zelfs met deze techniek slechts een minderheid van de patiënten MBs hadden, maar dat er een verbeterde relatie was tussen microbloedingen enerzijds en leeftijd en een genetische risicofactor voor CAA (APOE $\epsilon 4$) anderzijds (hoofdstuk 4.2). Een andere uiting van microvasculaire schade die recentelijk veel aandacht krijgt, zijn de microinfarcten, daar zij sterk lijken samen te hangen met dementie, maar tijdens leven niet zichtbaar zijn met de conventionele beeldvorming van de hersenen. Op een standaard scanner hebben we door middel van geavanceerde kwantitatieve scanmethoden neuropathologisch gedefinieerde microinfarcten zichtbaar proberen te maken in hersenplakken van overleden AD patiënten en patiënten zonder dementie, maar met vasculaire schade. In deze radiologisch-pathologische correlatiestudie vonden we geen effect van microinfarcten op weefseleigenschappen gemeten met kwantitatieve methoden in AD hersenplakken. In de gevallen zonder dementie, met tekenen van schade aan de kleine hersenvaten, bleken de microinfarcten geassocieerd met het aspect en de grootte van zichtbare afwijkingen in de witte stof, wat een relatie suggereert tussen microinfarcten en een verder gevorderde aandoening van de kleine hersenvaten. In hoofdstuk 5 worden deze bevindingen samengevat en geïnterpreteerd in het

licht van de vooropgezette doelstellingen van het proefschrift en de literatuur, met inachtneming van methodologische overwegingen, gevolgd door suggesties voor toekomstig onderzoek.

Conclusie

Dit proefschrift heeft nieuwe kennis opgeleverd over de rol van MBs binnen dementie en AD in het bijzonder. Uit het eerste deel van dit proefschrift, kan geconcludeerd worden, dat de klinische betekenis (in het kader van cognitief functioneren) van MBs of de onderliggende vaatafwijkingen is, dat zij mogelijk bijdragen aan een verminderd cognitief functioneren van AD patiënten, maar waarschijnlijk vooral bij relatief ernstigere gevallen van deze vaatschade. De onderliggende vaatafwijking van MBs in het kader van AD, is waarschijnlijk overwegend CAA, zoals de resultaten van het werk uit dit deel van het proefschrift indirect hebben aangetoond door middel van de sterke samenhang met het in hersenvocht gemeten amyloid en genetische risicofactoren. Ook hebben we laten zien dat beïnvloedbare risicofactoren nieuwe MBs kunnen voorspellen, dus mogelijk een aangrijpingspunt voor behandelingen kan opleveren. Hoewel de klinische interpretatie steeds goed onderzocht dient te worden, impliceren de resultaten aangaande de nieuwe detectiemethoden, dat verschillende technieken veelbelovend zijn in het vroegtijdig opsporen van potentieel relevante schade van de kleine hersenvaten. In de toekomst zal het bestuderen van de belangrijke doch complexe interacties tussen MBs, amyloid in het hersenweefsel en de vaten en hypertensieve vaatschade uiteindelijk in relatie tot het functioneren van de patient, mogelijk worden.